

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	22-212	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
The Toll-like receptor 7 agonist imiquimod increases ethanol self-administration and induces expression of Toll-like receptor related genes. Toll 様受容体 7 作動薬イミキモドはアルコール自己投与を増加し、Toll 様受容体関連遺伝子発現を誘導する			
執筆者			
Lovelock DF, Liu W, Langston SE, Liu J, Van Voorhies K, Giffin KA, Vetreno RP, Crews FT, Besheer J.			
掲載誌			
Addict Biol. 2022; 27(3):e13176. doi: 10.1111/adb.13176.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、TLR7、イミキモド、IRF7、自己投与			35470561
要旨			
<p>目的:アルコール使用障害(AUD)の発生と進展の両方に、神経免疫情報伝達が関与している。アルコール(Alc)依存症者死後脳や慢性 Alc 消費で、免疫促進性遺伝子である Toll 様受容体(TLR)の発現が増加していることから、TLR の AUD への関与が示唆されてる。TLR と Alc 摂取の関連に関する前臨床研究の結果では、性差を含めて、様々に複雑な相互関係が示されているが、Alc の報酬性を反映するオペラント自己投与 Alc 摂取における TLR7 の役割は不明である。また、TLR7 遺伝子は X 染色体で符号化され、免疫細胞で X 染色体不活性化から逃れることから、雌性での発現が多い可能性がある。しかし、雌性での TLR7 の調節は検討されていない。これらのことから、本研究は、オペラント自己投与法を用いて、Alc 摂取における TLR7 情報伝達の役割とその性差について検討を加えた。</p> <p>方法:雄性(MR)および雌性(FR) Long-Evans 系ラットを使用した。エタノール自己投与はエタノール段階増量法(sucrose-fading procedure)を使用し、固定比率 2 強化スケジュールで 30 分、5 日/週、24 日間訓練した。TLR7 の関与は TLR7 作動薬イミキモド(IMI) (10 mg/kg、腹腔内投与)を使用して評価した。各処置後、脳を採取し、側坐核核部(AcbC)と前部島皮質(AI)について解析を行った。mRNA は RT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果:IMI 投与 2 および 24 時間後、IRF7(Interferon regulatory factor 7) [TLR7 の直接的な下流標的転写因子]発現は、両性で Alc 投与の有無に関わらず増加した。MR AcbC で TLR3 と TLR7 は増加したが、AI での増加はなかった。一方、FR の AcbC と AI で TLR3 が増加した。IMI 投与 24 時間後、TNFαは Alc 自己投与ラットで増加したが、しかし、この効果は IMI の反復投与(15 日毎に 4 回)後まで持続せず、分子適応が示唆される。IMI の反復投与でエタノール消費が増加するが、この効果は IMI の 3 回目の投与まで見られず、TLR7 活性化の反復に対する適応が Alc 摂取の増加に必要なことを示唆している。IMI はラットの体重減少を生じ、病的行動の持続を示している。</p> <p>結論:本研究の結果は、TLR7 の活性化は両性で IRF7 遺伝子発現を誘導し、Alc 自己投与で調節的役割を果たしていることを示し、また、IMI 投与後、TLR3 と TLR7 の発現変化での性差を示している。TLR7 の活性化はオペラント自己投与による Alc 摂取を調節することが示唆され、TLR7 と IRF7 情報伝達経路は AUD の治療で有望な標的であると考えられる。</p>			